

E P



P C T

国際調査報告

(法 8 条、法施行規則第40、41条)
〔P C T 1 8 条、P C T 規則43、44〕

出願人又は代理人 の書類記号 M1-808PCT	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 97/04129	国際出願日 (日.月.年) 12.11.97	優先日 (日.月.年) 13.11.96
出願人(氏名又は名称) 明治乳業株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 4 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

- ☒ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。
- ☒ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。
- ☒ この国際出願は、ヌクレオチド及び/又はアミノ酸配列リストを含んでおり、次の配列リストに基づき国際調査を行った。
 - ☒ この国際出願と共に提出されたもの
 - ☐ 出願人がこの国際出願とは別に提出したもの
 - ☐ しかし、出願時の国際出願の開示の範囲を越える事項を含まない旨を記載した書面が添付されていない
 - ☐ この国際調査機関が書換えたもの
- 発明の名称は
 - ☒ 出願人が提出したものを承認する。
 - ☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。
- 要約は
 - ☒ 出願人が提出したものを承認する。
 - ☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。
- 要約書とともに公表される図は、
第 _____ 図とする。
 - ☐ 出願人が示したとおりである。
 - ☒ なし
 - ☐ 出願人は図を示さなかった。
 - ☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 1 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 15 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 15 は、治療による人体の処置方法に該当し、PCT 17 条 (2) (a) (i) 及び PCT 規則 39 (iv) の規定により、この国際調査期間が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲 1-10、14 及び 15 記載の発明は、ペプチド免疫療法及び該治療剤に係るものであり、請求の範囲 11-13 記載の発明は、HLA クラス II 分子の識別方法及び該識別の目的に用いる検査用試薬に係るものであり、治療と検査という、目的を異にするものであるから、両者は、単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明には当たらない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl[°] A61K39/35, A61K39/36, A61K37/02, G01N33/53

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl[°] A61K39/35, A61K39/36, A61K37/02, G01N33/53

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	IKAGAWA, Shuji et al, "Allergens, IgE, mediators, inflammatory mechanisms: Single amino acid substitutions on a Japanese cedar pollen allergen (Cry j 1)-derived peptide induced alterations in human T cell responses and T cell receptor antagonism", J. Allergy Clin. Immunol., (1996) Vol. 97, No. 1, Pt. 1, p. 53-64	1-14
X	J P, 6-508994, A (イミュロジク・ファーマシューチカル・コーポレーション) 13. 10月. 1994 (13. 10. 94), 公報全文 & WO, 93/01213, A1 & EP, 595855, A1	1-2, 11-14

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30. 01. 98

国際調査報告の発送日

10.02.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

弘貴謙二



4 C

9455

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	O'HEHIR, R. E. et al, "THE SPECIFICITY AND REGULATION OF T-CELL RESPONSIVENESS TO ALLERGENS", AnnU. Rev. Immunol., (1991) Vol. 9, p. 67-95, see the whole article, especially page 71: 'Mapping of T-cell epitopes'	11, 13
X/ Y/ A	ROGER, Bruce L. et al, "POTENTIAL THERAPEUTIC RECOMBINANT PROTEINS COMPRISED OF PEPTIDES CONTAINING T CELL EPITOPES", Molecular Immunology, (1994) Vol. 31, No. 13, p. 955-966	1, 11, 13, 14/ 2, 12/ 3-10
X/ Y/ A	HINGIS, Julie A. et al, "Overlapping T-cell epitopes in the group I allergen of <i>Dermatophagoides</i> species restricted by HLA-DR class II molecules", J. ALLERGY CRYN. IMMUNOL., (1994) Vol. 93, No. 5, p. 891-899	1, 11, 13, 14/ 2, 12/ 3-10
X/ Y/ A	J P, 7-502890, A (イミューロジク・ファーマシューチカル・コーポレーション) 30. 3月. 1995 (30. 03. 95), 公報全文 & WO, 93/08279, A1 & EP, 610335, A1	1, 11, 13, 14/ 2, 12/ 3-10
Y/ A	J P, 8-502163, A (イミューロジク・ファーマシューチカル・コーポレーション) 12. 3月. 1996 (12. 03. 96), 公報全文 & WO, 94/01560, A1 & EP, 659214, A1	2, 12/ 3-10
Y/ A	KOMIYAMA, Naoki et al, "cDNA CLONING AND EXPRESSION OF Cry j II, THE SECOND MAJOR ALLERGEN OF JAPANESE CEDER POLLEN", BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, 1994, Vol. 201, No. 2, p. 1021-1028	2, 12/ 3-10
A	MATSUNAGA, Youichi et al, "Participation of cathepsin B in processing of antigen presentation to MHC class II", FEBS LETTERS, (1993) Vol. 324, No. 3, p. 325-330	1-14
A	J P, 8-507436, A (イミューロジク・ファーマシューチカル・コーポレーション) 13. 8月. 1996 (13. 08. 96) & WO, 94/16068, A1 & EP, 677105, A1	1-14
P, X	WO, 97/32600, A1 (明治乳業株式会社) 12. 9月. 1997 (12. 09. 97), 公報全文 (ファミリーなし)	1-14
P, X	ISHIKAWA, Takeru et al, "Human T Cell Response to Antigen Peptides of Japanese Cedar Pollen", Int. Arch. Allergy Immunol., (1997) Vol. 113, No. 1-3, p. 255-257	1-14

8

REC'D 13 NOV 1998
WIPO PCT

特 許 協 力 条 約

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
〔PCT36条及びPCT規則70〕

出願人又は代理人 の書類記号 M1-808PCT	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。		
国際出願番号 PCT/J P 97/04129	国際出願日 (日.月.年) 12.11.97	優先日 (日.月.年) 13.11.96	
国際特許分類 (IPC) Int. Cl ⁶ A61K39/35, A61K39/36, A61K38/02, G01N33/53			
出願人 (氏名又は名称) 明治乳業株式会社			

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。	
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で <u>7</u> ページからなる。 <input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で <u> </u> ページである。	
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。 I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input checked="" type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input checked="" type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input checked="" type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見	

国際予備審査の請求書を受理した日 17.04.98	国際予備審査報告を作成した日 28.10.98	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 森井 隆信 電話番号 03-3581-1101 内線 3454	4C 9455

様式PCT/IPEA/409 (表紙) (1994年1月)

4

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とする)

☒ 出願時の国際出願書類

- | | | |
|--------------------------------|----------------|----------------------|
| <input type="checkbox"/> 明細書 | 第 _____ ページ、 | 出願時のもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書 | 第 _____ ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書 | 第 _____ ページ、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書 | 第 _____ ページ、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ 項、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ 項、 | PCT19条の規定に基づき補正されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ 項、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ 項、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ 項、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面 | 第 _____ ページ/図、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面 | 第 _____ ページ/図、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面 | 第 _____ ページ/図、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面 | 第 _____ ページ/図、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |

2. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図

3. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

4. 追加の意見(必要ならば)

Ⅲ. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不成

次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、以下の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 15

理由：

☒ この国際出願又は請求の範囲 15 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲15は、治療による人体の処置方法に該当し、PCT34条(4)(a)(i)及びPCT規則67(iv)の規定により、この国際予備審査機関が国際予備審査をすることを要しない対象に係るものである。

☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

☒ 請求の範囲 15 について、国際調査報告が作成されていない。

IV. 発明の単一性の欠如

1. 請求の範囲の減縮又は追加手数料の納付の求めに対して、出願人は、

- ☐ 請求の範囲を減縮した。
- ☐ 追加手数料を納付した。
- ☐ 追加手数料の納付と共に異議を申立てた。
- ☐ 請求の範囲の減縮も、追加手数料の納付もしなかった。

2. ☒ 国際予備審査機関は、次の理由により発明の単一性の要件を満たしていないと判断したが、PCT規則68.1の規定に従い、請求の範囲の減縮及び追加手数料の納付を出願人に求めないこととした。

3. 国際予備審査機関は、PCT規則13.1、13.2及び13.3に規定する発明の単一性を次のように判断する。

- ☐ 満足する。
- ☒ 以下の理由により満足しない。

請求の範囲1-10、14及び15記載の発明は、ペプチド免疫療法及び該治療剤に係るものであり、請求の範囲11-13記載の発明は、HLAクラスII分子の識別方法及び該識別の目的に用いる検査用試薬に係るものであり、「治療」と「検査」という、目的を異にするものであるから、両者は、単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明には当たらない。

4. したがって、この国際予備審査報告書を作成するに際して、国際出願の次の部分を、国際予備審査の対象にした。

- ☐ すべての部分
- ☒ 請求の範囲 1-14 に関する部分

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)	請求の範囲	1-14	有
	請求の範囲		無
進歩性(IS)	請求の範囲		有
	請求の範囲	1-14	無
産業上の利用可能性(IA)	請求の範囲	1-14	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明

文献(1) (IKAGAWA, Shunji et al, "allergens, IgE, mediators, inflammatory mechanisms: Single amino acid substitutions on a Japanese cedar pollen allergen (Cry j 1)-derived peptide induced alterations in human T cell responses and T cell receptor antagonism", J. Allergy Clin. Immunol., (1996) Vol.97, No.1, Pt.1, pages 53 to 64) には、スギ花粉アレルゲンCry j 1の特定抗原ペプチドと結合する特定のHLAクラスII分子の存在についての記載がなされている。さらに、同文献の第60～第63頁の"DISCUSSION"には、特定のHLAクラスII分子が関連したT細胞応答の質的变化をもたらす、上記のようなアレルゲン由来アナログ・ペプチドを利用した、効果的な免疫療法を生み出すことの可能性が示唆されている。

文献(2) (JP, 6-508994, A (イミュノロジク・ファーマシューチカル・コーポレーション) 13. 10月. 1994 (13. 10. 94)) には、スギ花粉アレルゲンCry j 1及びその抗原性フラグメントを有効成分とするペプチド免疫療法治療剤が記載されている。また、同文献の特に請求項40乃至42には、上記スギ花粉アレルゲンCry j 1及びその抗原性フラグメントを用いた、哺乳類における日本スギ花粉アレルゲンに対する感受性の検出法もまた、記載されている。

文献(3) (O'HEHIR, R. E. et al, "THE SPECIFICITY AND REGULATION OF T-CELL RESPONSIVENESS TO ALLERGENS", Annu. Rev. Immunol., (1991) Vol.9, pages 67 TO 95) の特に第71～72頁の"Mapping of T-Cell Epitopes"には、ある特定のアレルゲンに感受性を示す患者由来のT細胞を用いて、これと応答のあったペプチドを、T細胞エピトープを含む抗原ペプチドと同定する方法、および、様々なT細胞ラインまたはT細胞クローンを用いて、T細胞エピトープとそれらを拘束する患者のHLAクラスII分子のタイプとの関連づけを多数行うことについての記載がなされている。

文献(4) (ROGER, Bruce L. et al, "POTENTIAL THERAPEUTIC RECOMBINANT PROTEINS COMPRISED OF PEPTIDES CONTAINING T CELL EPITOPES", Molecular Immunology, (1994) Vol.31, No.13, pages 955 to 966) には、異なるT細胞エピトープ領域を連結した1分子の直鎖状ポリペプチドが記載されており、該ポリペプチドは、アレルゲンに対する感受性の患者のIgEとの反応性が著しく低くなっているため、抗原に対する脱感作をはかる上での新たな処方確立するものであるとの旨、記載されている。

文献(5) (HINGIS, Julie A. et al, "Overlapping T-cell epitopes in the group I allergen of *Dermatophagoides* species restricted by HLA-DR class II molecules", J. ALLERGY CLIN. IMMUNOL., (1994) Vol.93, No.5, pages 955 to 966) には、アレルギー患者においてアレルゲンに対するT細胞の反応性を調べたと

VI. ある種の引用文献

1. ある種の公表された文書 (PCT規則70.10)

出願番号 特許番号	公知日 (日. 月. 年)	出願日 (日. 月. 年)	優先日 (有効な優先権の主張) (日. 月. 年)
WO, 97/32600, A1 「P, X」	12. 09. 97	10. 03. 97	

2. 書面による開示以外の開示 (PCT規則70.9)

書面による開示以外の開示の種類	書面による開示以外の開示の日付 (日. 月. 年)	書面による開示以外の開示に言及している 書面の日付 (日. 月. 年)
-----------------	------------------------------	--

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

第 V 欄の続き

ころ、その抗原蛋白のある配列部分はT細胞エピトープと重なり、また、他の部分はT細胞の増殖能を有していることが確認され、これらは免疫療法に応用できる旨、記載されている。

文献(6) (JP, 7-502890, A (イミューノロジク・ファーマシューチカル・コーポレーション) 30. 3月. 1995 (30. 03. 95)) には、患者個体から得られた血液成分とアレルゲン由来ペプチドとを用い、T細胞の機能、T細胞の増殖又はそれらの組み合わせを評価することによって、結合が起こる程度を感受性の指標として測定する方法、および、該評価に基づいて患者に最適な抗原由来ペプチドを有効成分とするペプチド免疫療法治療剤が記載されている。

文献(7) (JP, 8-502163, A (イミューノロジク・ファーマシューチカル・コーポレーション) 12. 3月. 1996 (12. 03. 96)) には、患者個体から得られた血液成分とスギ花粉アレルゲンCry j 1とを用い、T細胞の機能、T細胞の増殖又はそれらの組み合わせを評価することによって、結合が起こる程度を個人におけるスギ花粉への感受性を示すものとして起きる程度を求める、患者個人におけるスギ花粉への感受性を検出する方法、および、該評価に基づいて、患者個人のT細胞がスギ花粉アレルゲンに対して寛容にされるような適切なスギ花粉アレルゲンのT細胞エピトープを有効成分とするペプチド免疫療法治療剤が記載されている。

文献(8) (KOMIYAMA, Naoki et al, "cDNA CLONING AND EXPRESSION OF Cry j II, THE SECOND MAJOR ALLERGEN OF JAPANESE CEDER POLLEN", BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, 1994, Vol.210, No.2, pages 1021 to 1028) には、組換え体Cry j IIは、スギ花粉症における医学的診断に抗原としての利用可能性がある旨、記載されている。

アレルゲン分子上には、T細胞エピトープ部位が複数箇所存在することは知られており、そして、個々の患者でHLAクラスIIタイプが異なる場合には、患者間で認識されるT細胞エピトープ部位は患者ごとに異なり、したがって、ある特定の患者集団が認識するアレルゲン分子上の主要エピトープ部位のみを含むペプチドを用いた免疫療法では、全ての患者に対する有効性が期待できないという課題解決のために、上記文献(1)乃至(8)の記載に基づいて、アレルギー患者個人ごとのタイピングを行い、その結果に基づいて特定されるエピトープ部位を用いた患者個人ごとに有効なペプチド免疫療法治療剤を提供するものである本願の請求の範囲1乃至14記載の発明とすることは、当該技術分野の専門家が容易に想到し得るものと認められ、進歩性を有しない。

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

United States Patent and Trademark
Office
(Box PCT)
Crystal Plaza 2
Washington, DC 20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing: 22 May 1998 (22.05.98)	
International application No.: PCT/JP97/04129	Applicant's or agent's file reference: M1-808PCT
International filing date: 12 November 1997 (12.11.97)	Priority date: 13 November 1996 (13.11.96)
Applicant: SONE, Toshio et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:
17 April 1998 (17.04.98)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer: J. Zahra
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference M1-808PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP97/04129	International filing date (day/month/year) 12 November 1997 (12.11.1997)	Priority date (day/month/year) 13 November 1996 (13.11.1996)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 39/35, A61K 39/36, A61K 38/02, G01N 33/53		
Applicant MEIJI MILK PRODUCTS CO., LTD.		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input checked="" type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input checked="" type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 17 April 1998 (17.04.1998)	Date of completion of this report 28 October 1998 (28.10.1998)
Name and mailing address of the IPEA/JP Japanese Patent Office, 4-3 Kasumigaseki 3-chome Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan Facsimile No.	Authorized officer Telephone No. (81-3) 3581 1101

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP97/04129

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

- ☒ the international application as originally filed.
- ☐ the description, pages _____, as originally filed,
 pages _____, filed with the demand,
 pages _____, filed with the letter of _____,
 pages _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the claims, Nos. _____, as originally filed,
 Nos. _____, as amended under Article 19,
 Nos. _____, filed with the demand,
 Nos. _____, filed with the letter of _____,
 Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
 sheets/fig _____, filed with the demand,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP97/04129

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 15

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 15 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

The subject matter of Claim 15 relates to a method for treatment of the human body by therapy, which does not require an international preliminary examination by the International Preliminary Examining Authority in accordance with PCT Article 34(4)(a)(i) and Rule 67.1(iv).

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☒ no international search report has been established for said claims Nos. 15

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

international application No.

PCT/JP97/04129

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☐ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☒ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
- ☒ not complied with for the following reasons:

The subject matter of Claims 1-10, 14, and 15 relates to a peptide immunotherapeutic method and an agent for said method. The subject matter of Claims 11-13 relates to a method for typing HLA class II molecules and a test reagent used for the purpose of typing, and because the objectives of "therapy" and "testing" are different, these groups of inventions do not constitute a single group of inventions that are so linked as to form a single general inventive concept.

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☐ all parts.
- ☒ the parts relating to claims Nos. 1-14

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP97/04129

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-14	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-14	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-14	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Document 1 [Ikagawa, Shunji et al, "Allergens, IgE, mediators, inflammatory mechanisms: Single amino acid substitutions in a Japanese cedar pollen allergen (Cry j I)-derived peptide induced alterations in human T cell responses and T cell receptor antagonism," J. Allergy. Clin. Immunol., Vol. 97, No. 1, 1996, Part 1, pages 53 to 64] describes the existence of a specific HLA class II molecule that binds to a specific antigen peptide of the Japanese cedar pollen allergen Cry j I. In addition, the Discussion section of this document on pages 60 to 63 suggests that effective immunotherapy may be performed by the utilization of an analog peptide derived from this allergen that brings about substantive changes in the T cell response that is associated with this specific HLA class II molecule.

Document 2 [JP, 6-508994, A (Immunologic Pharmaceutical Corp.) 13 October 1994 (13.10.94)] describes a peptide immunotherapeutic agent that has as its active ingredient the Japanese cedar pollen allergen Cry j I and its antigenic fragment. In addition, particularly in Claims 40-42 of this document, there is a description of a sensitive detection method for the Japanese cedar pollen allergen in humans that uses the aforementioned Japanese cedar pollen allergen Cry j I and its antigenic fragment.

Document 3 [O'Hehir, R. E. et al, "The specificity and regulation of T-cell responsiveness to allergens," Annu. Rev. Immunol., Vol. 9, 1991, pages 67 to 95, particularly pages 71 to 72, "Mapping of T-Cell Epitopes"] describes a method that uses T-cells derived from patients that show sensitivity to specific allergens and identifies the peptides to which they respond as antigenic peptides, including T-cell epitopes, and it also describes using various T-cell lines or T-cell clones to form multiple bindings between T-cell epitopes and the types of HLA class II molecules that bind to them in the patients.

Document 4 (Roger, Bruce L. et al, "Potential therapeutic recombinant proteins comprised of peptides containing T cell epitopes," Molecular Immunology, Vol. 31, No. 13, 1994, pages 955 to 966) describes single molecule, straight chain polypeptides that are associated with different T cell epitope regions, and it contains a statement to the effect that these polypeptides establish a new mode for attempting desensitization to antigens because they have markedly low reactivity with IgE in patients that are sensitive to allergens.

Document 5 (Hingis, Julie, A. et al, "Overlapping T-cell epitopes in the group I allergen of *Dermatophagoides* species restricted by HLA-DR class II molecules," J. Allergy Clin. Immunol., vol. 93, No. 5, 1994, pages 891 to 899) contains a statement to the effect that when the responsiveness of T-cells to allergens in allergy patients was investigated, it was found that part of the sequence of the antigenic protein overlapped with that of a T-cell epitope, and other parts of the sequence brought about the proliferation of T-cells, and that this information could be used in immunotherapy.

Continuation of Box V

Document 6 [JP, 7-502890, A (Immunologic Pharmaceutical Corp.) 30 March 1995 (30.03.95)] describes a method for measuring the extent of binding as an indicator of sensitivity by evaluating T-cell function, T-cell propagation, and the combination of the two by using blood constituents obtained from an individual patient and peptide derived from allergen, and it also describes a peptide immunotherapeutic agent that has as its active ingredient peptide derived from the optimal antigen in a patient based on this evaluation.

Document 7 [JP, 8-502163, A (Immunologic Pharmaceutical Corp.) 12 March 1996 (12.03.96)] describes a method for detection of sensitivity to Japanese cedar pollen in an individual patient by evaluating T-cell function, T-cell propagation, and the combination of the two by using blood constituents obtained from the individual patient and the Japanese cedar pollen allergen Cry j I, and in which the extent of binding indicates the sensitivity of the individual to Japanese cedar pollen, and it also describes a peptide immunotherapeutic agent that has as its active ingredient a T-cell epitope of a suitable Japanese cedar pollen allergen such that, based on this evaluation, the T-cells of the individual patient will become tolerant of the Japanese cedar pollen allergen.

Document 8 (Komiyama, Naoki et al, "cDNA cloning and expression of Cry j II, the second major allergen of Japanese cedar pollen," Biochemical and Biophysical Research Communications, Vol. 210, No. 2, 1994, pages 1021 to 1028) includes a statement to the effect that Cry j II can be utilized as an antigen in the medical diagnosis of Japanese cedar pollen allergy.

It is known that T-cell epitope sites are present in multiple locations on the allergen molecule, and when the HLA class II type is different in individual patients, the recognized T-cell epitope site will differ among those individual patients. Therefore, in an immunotherapeutic method that uses a peptide that is included only in a main epitope site on the allergen molecule that is recognized by a specific patient population, the therapeutic method cannot be expected to be effective for all patients. In order to solve this problem, performing typing of each individual allergy patient based on the descriptions in documents 1-8, and providing an effective peptide immunotherapeutic agent for each individual patient using the specific epitope site based on the result of that typing, which is the subject matter of Claims 1-14, can easily be arrived at by persons skilled in the art, and therefore the subject matter of these claims does not appear to involve an inventive step.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP97/04129

VI. Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

<u>Application No. Patent No.</u>	<u>Publication date (day/month/year)</u>	<u>Filing date (day/month/year)</u>	<u>Priority date (valid claim) (day/month/year)</u>
WO, 97/32600, A1 [P,X]	12 September 1997 (12.09.1997)	10 March 1997 (10.03.1997)	

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

<u>Kind of non-written disclosure</u>	<u>Date of non-written disclosure (day/month/year)</u>	<u>Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)</u>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/04129

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ A61K39/35, A61K39/36, A61K38/02, G01N33/53

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ A61K39/35, A61K39/36, A61K38/02, G01N33/53

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	IKAGAWA, Shunji et al., "Allergens, IgE, mediators, inflammatory mechanisms: Single amino acid substitutions on a Japanese cedar pollen allergen (Cry j 1)-derived peptide induced alterations in human T cell responses and T cell receptor antagonism", J. Allergy Clin. Immunol., (1996) Vol. 97, No. 1, Pt. 1, p.53-64	1-14
X	JP, 6-508994, A (Immulogic Pharmaceutical Corp.), October 13, 1994 (13. 10. 94), Full text & WO, 93/01213, A1 & EP, 595855, A1	1-2, 11-14
X	O' HEHIR, R. E. et al., "THE SPECIFICITY AND REGULATION OF T-CELL RESPONSIVENESS TO ALLERGENS", AnnU. Rev. Immunol., (1991) Vol. 9, p.67-95, see the whole article, especially page 71: 'Mapping of T-cell epitopes'	11, 13



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

- later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
January 30, 1998 (30. 01. 98)Date of mailing of the international search report
February 10, 1998 (10. 02. 98)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/04129

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X/ Y/ A	ROGER, Bruce L. et al., "POTENTIAL THERAPEUTIC RECOMBINANT PROTEINS COMPRISED OF PEPTIDES CONTAINING T CELL EPITOPES", Molecular Immunology, (1994) Vol. 31, No. 13, p.955-966	1, 11, 13, 14/ 2, 12/ 3-10
X/ Y/ A	HINGIS, Julie A. et al., "Overlapping T-cell epitopes in the group I allergen of <i>Dermatophagoides</i> species restricted by HLA-DR class II molecules", J. ALLERGY CRYN. IMMUNOL., (1994) Vol. 93, No. 5, p.891-899	1, 11, 13, 14/ 2, 12/ 3-10
X/ Y/ A	JP, 7-502890, A (Immologic Pharmaceutical Corp.), March 30, 1995 (30. 03. 95), Full text & WO, 93/08279, A1 & EP, 610335, A1	1, 11, 13, 14/ 2, 12/ 3-10
Y/ A	JP, 8-502163, A (Immologic Pharmaceutical Corp.), March 12, 1996 (12. 03. 96), Full text & WO, 94/01560, A1 & EP, 659214, A1	2, 12/ 3-10
Y/ A	KOMIYAMA, Naoki et al., "cDNA CLONING AND EXPRESSION OF Cry j II, THE SECOND MAJOUR ALLERGEN OF JAPANESE CEDER POLLEN", BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, 1994, Vol. 201, No. 2, p.1021-1028	2, 12/ 3-10
A	MATSUNAGA, Youichi et al., "Participation of cathepsin B in processing of antigen presentation to MHC class II", FEBS LETTERS, (1993) Vol. 324, No. 3, p.325-330	1-14
A	JP, 8-507436, A (Immologic Pharmaceutical Corp.), August 13, 1996 (13. 08. 96) & WO, 94/16068, A1 & EP, 677105, A1	1-14
P, X	WO, 97/32600, A1 (Meiji Milk Products Co., Ltd.), September 12, 1997 (12. 09. 97), Full text (Family: none)	1-14
P, X	ISHIKAWA, Takeru et al., "Human T Cell Response to Antigen Peptides of Japanese Cedar Pollen", Int. Arch. Allergy Immunol., (1997) Vol. 113, No. 1-3, p.255-257	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/04129

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 15
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 15 relates to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provision of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

A group of inventions described in claims 1 to 10, 14, and 15 relate to a peptide immunotherapy and a peptide immunotherapeutic agent, whereas a group of inventions described in claims 11 to 13 relate to a method for typing HLA class II molecules and a reagent for a test used in the typing. Since these two groups of inventions are thus different from each other in object, that is, one aiming at therapy while the other aiming at testing, these two groups of inventions are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.